

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

第2604097号

(45) 発行日 平成9年(1997)4月23日

(24) 登録日 平成9年(1997)1月29日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

A 6 1 K 47/08

A 6 1 K 47/08

E

請求項の数18(全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平4-502721

(86) (22) 出願日 平成3年(1991)12月6日

(65) 公表番号 特表平6-503576

(43) 公表日 平成6年(1994)4月21日

(86) 国際出願番号 PCT/US91/09215

(87) 国際公開番号 WO92/10154

(87) 国際公開日 平成4年(1992)6月25日

(31) 優先権主張番号 625,906

(32) 優先日 1990年12月10日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 702,043

(32) 優先日 1991年5月17日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 999999999

セラテック, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ユタ 84108, ソルト
レイク シティ, スイート 100, ワ
カラ ウェイ 417(72) 発明者 エバート, チャールズ ディー,
アメリカ合衆国 ユタ 84103, ソルト
レイク シティ, エヌ. ベリーズ
ハロウ ロード 558(72) 発明者 バテル, ディネシュ
アメリカ合衆国 ユタ 84107 マレイ,
エス. メドウ クレスト ドライブ
5839

(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

審査官 弘貴 謙二

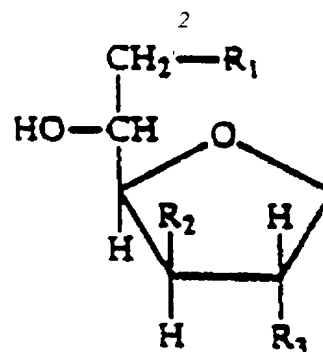
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚浸透増強剤としてソルビタンエステルを用いた経皮的に薬物を投与するための方法およびシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 無傷の皮膚の選択された領域に以下を適用することを含む、皮膚を通した薬理活性薬剤の透過速度を増強する方法：(a) 薬理活性薬剤の治療上有効な量；および(b) 本質的にソルビタンエステルからなる浸透増強剤。

【請求項2】 前記ソルビタンエステルが以下の構造式を有する請求項1に記載の方法：



10

ここでR₁は式-O (CO) R' で示され、R' は、1から3のヒドロキシル基を任意に含む7から21の炭素原子からなる飽和、モノ不飽和、ジ不飽和、またはトリ不飽和脂肪族炭化水素置換基からなる群から選択され、そしてR₂およびR₃は独立してヒドロキシルおよび-O

3

(C0) R' からなる群から選択される。

【請求項 3】 R' が、1-3 のヒドロキシル基を任意に含む 11-21 の炭素原子からなる飽和、モノ不飽和、ジ不飽和、またはトリ不飽和脂肪族炭化水素置換基からなる群から選択され、そして R₂ および R₃ がともにヒドロキシルである。請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】 前記ソルビタンエステルがソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】 前記薬理活性薬剤がステロイドである、請求項 1 に記載の方法。

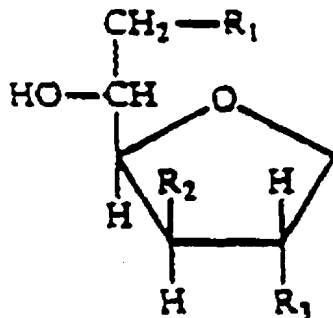
【請求項 6】 前記ステロイドがエストラジオール、プロゲステロン、酢酸ノルエチンドロン、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】 前記薬理活性薬剤がピンドロールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】 前記薬理活性薬剤がニトログリセリンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】 無傷の皮膚の選択された領域に以下を適用することからなる、皮膚を通した薬理活性薬剤の透過速度を増強する方法：(a) 薬理活性薬剤の治療上有効な量；および (b) 本質的にソルビタンエステルおよび C₁-C₄ 脂肪族アルコールからなる浸透増強剤。

【請求項 10】 前記ソルビタンエステルが以下の構造式を有する請求項 9 に記載の方法：



ここで R₁ は式 -O (C0) R' で示され、R' は、1 から 3 のヒドロキシル基を任意に含む 7 から 21 の炭素原子を含む飽和、モノ不飽和、ジ不飽和、またはトリ不飽和脂肪族炭化水素置換基からなる群から選択され、そして R₂ および R₃ は独立してヒドロキシルおよび -O (C0) R' からなる群から選択される。

【請求項 11】 R' が、1 から 3 のヒドロキシル基を任意に含む 11-21 の炭素原子からなる飽和、モノ不飽和、ジ不飽和、またはトリ不飽和脂肪族炭化水素置換基からなる群から選択され、そして R₂ および R₃ がともにヒドロキシルである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】 前記ソルビタンエステルがソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、およびそれ

4

らの混合物からなる群から選択される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】 前記 C₁-C₄ 脂肪族アルコールがエタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、t-ブタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 14】 前記薬理活性薬剤および増強剤が単一の薬剤組成物中にあり、そこで該組成物がさらに薬学的に許容され不活性の賦形剤を含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】 薬理活性薬剤の経皮的投与のための、以下を含む物質の組成物：(a) 薬理活性薬剤の治療上有効な量；および (b) 本質的にソルビタンエステルからなる浸透増強剤。

【請求項 16】 薬理活性薬剤の経皮的投与のための、以下を含む物質の組成物：(a) 薬理活性薬剤の治療上有効な量；および (b) 本質的にソルビタンエステルおよび C₁-C₄ 脂肪族アルコールからなる浸透増強剤。

【請求項 17】 皮膚の選択された領域を通して継続した期間にわたり薬理活性薬剤を投与するための、以下を含む積層複合物：

(a) 該薬理活性薬剤に対して実質的に不透過性である基材層、

(b) 粘着剤ポリマーを含む貯蔵部層、ここで該貯蔵部層の基底表面が該皮膚に粘着される、および

(c) 薬理活性薬剤の治療上有効な量、および

(d) 本質的にソルビタンエステルからなる浸透増強剤。

【請求項 18】 皮膚の選択された領域を通して継続した期間にわたり薬理活性薬剤を投与するための、以下を含む積層複合物：

(a) 該薬理活性薬剤に対して実質的に不透過性である基材層、

(b) 粘着剤ポリマーを含む貯蔵部層、ここで該貯蔵部層の基底表面が該皮膚に粘着される、および

(c) 薬理活性薬剤の治療上有効な量、および

(d) 本質的にソルビタンエステルおよび C₁-C₄ 脂肪族アルコールからなる浸透増強剤。

【発明の詳細な説明】

40 説明

技術分野

本発明は、一般には薬理活性薬剤の経皮投与に関し、より詳細にはそのような薬剤に対する皮膚の透過性を増強するための方法および組成物に関する。

背景

皮膚を通した薬物の送達には多くの利点を提供する；主として、そのような送達方法は快適で、便利でそして非挿入性 (noninvasive) の薬物投与の手段である。経口治療において直面する。吸収および代謝の速度の変わりやすさは回避され、他の本来有している不都合な点—

例えば、胃腸の刺激などーもまた、排除される。経皮的薬物送達にはまた、何らかの任意の薬物の血中濃度の高度な制御を可能にする。

皮膚は構造が複雑な比較的厚い膜である。外部環境から無傷の皮膚内に移動しそして通過する分子は最初に角質層およびその表面にあるすべての物質を透過しなければならない。それらの分子は次に、生きている表皮、真皮乳頭、および毛細管壁を透過して血流またはリンパ流内に達しなければならない。そのようにして吸収されるためには、分子はそれぞれの組織の型において、透過に対する種々の抵抗を克服しなければならない。皮膚膜を横断する輸送はそれゆえ複雑な現象である。しかしながら、局所用組成物または経皮的に投与される薬物の吸収に対して最初の関門を与えるのは角質層の細胞である。角質層は、体の大部分において厚さ約10-15ミクロンの、密集した、高度に角質化した細胞の薄い層である。

皮膚浸透性を増加するために、そして特に角質層の浸透性を増加するために（すなわち、経皮的に投与される薬物が、皮膚を通しての増強された透過を達成するために）、薬物の適用に先だって透過増強剤（またはここで時に「浸透増強剤」として言及される）により皮膚を前処理し得る。あるいは、そして好ましくは、薬物および浸透増強剤は同時に送達される。

本発明は薬理活性薬剤の皮膚を通した通過を増強するための新規な組成物を示し、この組成物はここに記録するようにソルビタンエステルに基礎をなす組成物である。この組成物は付加的な成分として脂肪族アルコールを含み得るかまたは含み得ない。本発明のソルビタンエステル組成物は、本発明者らによって薬理活性薬剤の皮膚を通した透過の増強において特に効果的であることが発見された。

薬物の経皮投与および皮膚浸透性増強剤に関する多数の特許および出版物が入手可能であるにもかかわらず、出願人らはソルビタンエステルが付加的な浸透増強化合物なしでも皮膚浸透増強剤として有用であることを示す、またはここに記載およびクレームされたようなソルビタンエステル／脂肪族アルコール組成物を記載する技術を知らない。

本発明のシステムおよび方法は多様な薬物および薬物の型の投与において有用である。例えば、本発明の1つの局面はステロイド類の増強された経皮投与にある。

他の実施態様においては、本発明のシステムおよび方法は増強された経皮流量（transdermal flux）におけるニトログリセリンの経皮投与に関する。ニトログリセリンは狭心症の軽減および治療において速効性の血管拡張剤として投与されていた薬物である。ニトログリセリンはまた、やや高用量でうっ血性心不全の治療に用いられている。ニトログリセリンの主な薬理作用は血管平滑筋の弛緩であるので、末梢動脈および静脈の両方に血管拡張効果をもたらす。

ニトログリセリンは初期には経口的に、後に口腔内に投与された、より最近では、この薬物の全身のバイオアベイラビリティを改善することが知られた、経皮的システムが開発されたKey Pharmaceuticals社（Kenilworth, New Jersey）によって製造販売されるNitro-Dur® Transdermal Infusion System、Searle Pharmaceuticals社（Chicago, Illinois）によって製造されるNitrodisc®、Bolar Pharmaceutical社（Copiague, New York）のNitroglycerin Transdermal System、CIBA Pharmaceutical社（Summit, New Jersey）から供給されるTransderm-Nitro® system、およびRiker Pharmaceuticals社（St. Paul, Minnesota）のMinitran® systemは、現在入手可能な経皮的ニトログリセリンシステムの例である。

ニトログリセリンの経皮投与において直面してきたいくつかの問題のひとつとして、長期に渡る投与の結果起こる薬物耐性がある。ニトログリセリン長期療法を受けている患者はさらに高い用量を要求し、さらにより大きい経皮貼付剤の使用を必要とする。これは明かに不都合であり望ましくない。従って、本発明は、ニトログリセリンを比較的高い経皮流量において、より便利な大きさのより小さな貼付剤を用いて投与する方法およびシステムを示す。本発明はまた、狭心症以外の適応、例えばニトログリセリンのより高い用量を要求する、うっ血性心不全または手術中のおよび手術前の制御された低血圧の提供などの処置に有用である。本発明はここで詳細に議論されるように低刺激性皮膚浸透増強剤との組み合わせによるニトログリセリンの経皮的投与を含む。

技術の引用

以下の引例は本発明の1つまたはそれ以上の局面に関する。

皮膚浸透増強剤は、一般に：皮膚の浸透性を増強する種々の化合物が当該分野で知られている。米国特許第4,006,218号、第3,551,554号、および第3,472,931号が、例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルホルムアミド（DMF）、およびN,N-ジメチルアセトアミド（DMA）を、角質層を通した薬理活性薬物の吸収を増強するために用いることをそれぞれ記載している。皮膚浸透性を増強するために用いられた他の化合物は以下を含む：デシルメチルスルホキシド（C₁₀MSO）；ジエチレングリコールモノエチルエステル；ポリエリレングリコールモノラウレート（PEGML；例えば、米国特許第4,568,343号を参照）；グリセロールモノラウレート（米国特許第4,746,515号）；プロピレングリコールモノラウレート；エタノール（例えば、米国特許第4,379,454号のように）；ユーカリプトル（米国特許第4,440,777号）；レシチン（米国特許第4,783,450号）；1-置換アザシクロヘプタン-2-オン類、特に1-n-ドデシルシクロヘプタン-2-オン（Nelson Research & Development社、Irvine, CAからAzone®の商標で入手される；米国特許第3,989,816号、第4,316,893号、第4,

405, 616号および4, 557, 934号を参照) ; リノール酸のような脂肪酸と組み合わせたプロピレングリコール (ヨーロッパ特許第261429号) ; N- (ヒドロキシエチル) ピロリドンと組み合わせたラウリン酸メチルまたはオレイン酸のような「細胞エンベロープ障害化合物 (cell envelope disordering compounds)」 (米国特許第4, 537, 776号) ; C₃-C₄ ジオール類 (米国特許第4, 552, 872、ヨーロッパ特許出願公開第043738号) ; または低級アルコールと組み合わせたオレイン酸、オレインまたはオレイルアルコールの二成分系 (米国特許第4, 863, 970号) 。

浸透増強剤としてのソルビタン類似化合物としては、特に: T. Ogisoら、J. Pharmacobio-Dyn.、9: 517-525 (1986) は、インドメタシンの *in vivo* 経皮吸収および *in vitro* 透過についての研究を記載している。ソルビタンモノオレエートがジメチルスルホキシド (DMSO) ゲルと組み合わせた浸透増強剤組成物として試験され、増強効果がないことがわかった。T. Ogisoら、J. Pharm. Sci.、78 (4): 319-323 (1989) は、インドメタシンの経皮投与に関するラウロカプラムおよびソルビタンモノオレエートをやはりDMSOゲルを含む浸透増強剤組成物と組み合わせた使用を記載している。W. -W. Shenら、J. Pharm. Sci.、65 (12): 1780-1783 (1986) は、ソルビタンモノパルミテートおよびソルビタントリオレエートを含む種々の非イオン性界面活性剤のサリチル酸の経皮吸収における効果を記載している。後者2つの引例にあるように、ソルビタンエステル類はDMSOと組み合わせて用いられる。Konnoらへの米国特許第4, 637, 930号は尿素およびソルビタン「中鎖 (middle chain)」 (6-12炭素鎖) 脂肪酸エステルであり得る付加的な化合物からなる混合液を含む、塩酸ニカルジピンの投与のための経皮用処方を記載している。

ニトログリセリンの経皮投与としては、一般に: Wickへの米国特許第4, 751, 087はニトログリセリンを経皮伝送するためのアクリレートベースとする粘着テープを記載している。このシステムは皮膚透過増強配合剤として (i) 脂肪酸エステル、および (ii) グリセリンモノラウレートを任意に含む。Galeらへの米国特許第4, 615, 699号はニトログリセリン投与のための、皮膚浸透増強剤としてのエタノールを組み合わせた経皮的送達システムを記載している。Bodorらへの米国特許第4, 764, 381号は浸透増強剤としてオレイン酸を含む、経皮投与用ニトログリセリン組成物を記載している。Enscoreへの米国特許第4, 559, 222号はマトリックスが鉱油、ポリイソブチレン、およびコロイド状二酸化ケイ素を含む、経皮的薬物投与のためのマトリックス組成物を記載している。Galeらへの米国特許第4, 698, 062号は、患者に対してニトログリセリンの「拍動的 (pulsatile)」送達効果をもたらす経皮的薬物送達装置に関する。Sablotskyらへの米国特許第4, 814, 168号はシステムに酢酸ビニル、ポリエチレン、ゴム、および粘着付与剤の「マルチポリマ

一)」薬物貯蔵部を含む経皮的薬物送達システムがニトログリセリンの投与において有用であることを記載している。発明者がKeithらであるPCT公開第W083/0093号は、ニトログリセリン経皮投与のための、2つのポリビニルアルコール成分およびグリセロールを含むポリマー性拡散マトリックスに関する。発明者がSablotskyらであるPCT公開第W086/00814号はニトログリセリン投与用の粘着二層性経皮的送達システムに関する。

発明の要旨

10 従って、本発明の主要な目的は皮膚を通した薬理活性薬剤透過の速度を増強する方法を提供することである。

本発明の他の目的は、選択された薬理活性薬剤の治療上有効な量をソルビタンエステルを含む浸透増強組成物と組み合わせて無傷の皮膚の所定の領域に適用することを含む方法を提供することである。

本発明のその他の目的は浸透増強組成物が本質的に以下のものを含む方法を提供することである: (1) ソルビタンエステル; または (2) ここで詳細に記載する、脂肪族アルコールと組み合わせたソルビタンエステル。

20 本発明のさらなる目的は、薬理活性薬剤および本質的に以下のものを含む浸透増強組成物を含有する、皮膚浸透増強組成物を提供することである: (1) ソルビタンエステル; または (2) 脂肪族アルコールと組み合わせたソルビタンエステル。

本発明のその他のさらなる目的は皮膚に粘着するように設計された積層複合物の形の経皮システムを提供することである。この複合物は、投与用に選択された薬理活性薬剤の他に、ソルビタンエステル、および任意に、脂肪族アルコールを含む浸透増強組成物を含む。

30 本発明の他の目的は、低刺激性浸透増強剤と組み合わせた薬物の投与を含む、ニトログリセリンを経皮的に投与する方法を提供することである。

本発明のその他の目的は、ここで規定する浸透増強剤と共に薬物を投与することを含む、ニトログリセリンを経皮的に投与する方法を提供することである。

40 本発明のさらなる目的は、薬物および選択された浸透増強剤を1つまたはそれ以上の薬物貯蔵部層中に含む積層複合物を経皮用貼付剤として用いて、ニトログリセリンおよび皮膚浸透増強剤を同時に投与する方法を提供することである。

本発明のさらなる他の目的は、皮膚浸透増強剤がない場合に得られるより少なくとも約50%高い薬物流量を提供する、ニトログリセリン投与のための経皮用システムを供給することである。

本発明の他の目的はステロイド剤の増強された経皮投与のための方法および組成物を提供することである。

50 本発明の他の目的、利点および新規な特徴の一部は以下の説明に述べられ、一部は、当業者には、以下の記載の検討により、あるいは本発明の実施から学ばれることにより明らかである。

1つの局面では、本発明は、無傷の皮膚の所定の領域を通して所定の期間中、(1) 薬剤、および(2) 本質的に、ソルビタンエステル、またはC₁~C₄脂肪族アルコールと組み合わせたソルビタンエステルからなる浸透増強剤を投与することにより比較的高い経皮流量を達成するために、薬理活性薬剤を経皮的に投与する方法である。好ましい実施態様では、皮膚浸透増強剤および薬物は単一の組成物として投与される。多くの薬物の体内からの清掃率が極めて高いので、一般には貼付剤の適用に選ばれた期間を通じて投与が実質的に持続的であることが好まれる。

本発明の他の局面では、皮膚を通した薬理活性薬剤の送達に有用な、以下の物質を含む組成物を提供する：

(a) 治療上有効な量の、投与される薬理活性薬剤；および

(b) 皮膚を通した薬理活性薬剤透過の増強に有効な量の浸透増強組成物。ここで、増強剤は、本質的に、ソルビタンエステルまたはC₁~C₄脂肪族アルコールと組み合わせたソルビタンエステルからなる。

本発明のさらに他の局面では、皮膚添付剤の形で、上記のような比較的高い流量で薬物を経皮的に投与するための治療システムを提供する。この皮膚貼付剤は好ましくは、薬物に対して実質的に不浸透性の上部基材層、および、それらの1つが装置の基底表面を形成し、使用に際して皮膚に粘着するよう設計された少なくとも1つの薬物／増強剤貯蔵部を含む、マトリックス型積層複合物の形である。貯蔵部は薬物および上記の浸透増強剤の両方を含むマトリックスである。そのような積層複合物は、好ましくは薬物貯蔵部の基底表面に積層された、剥離可能な保護剥離ライナーを含む。剥離ライナーは使用前に露出する貯蔵部表面を保護するように設計された使い捨ての部材である。その他の実施態様では、経皮的治療システムは、例えばここに参考として援用するChangらへの米国特許第4,849,224号に記載されたように、液体貯蔵部型の積層複合物の形で提供される。

さらに他の局面では、本発明は無傷の皮膚の所定の領域に所定の期間にわたり、(1) ニトログリセリン、および(2) ここに記載する浸透増強剤を併用して投与し、比較的高い経皮流量を達成するための、経皮的ニトログリセリン投与方法である。好ましい実施態様では、皮膚浸透増強剤および薬物は両方の成分を含む単一の組成物として投与される。体内からのニトログリセリンの清掃率が極めて高いので、投与は、貼付剤適用に選ばれた期間を通じて継続的であることが好まれる。

本発明が、一般には、ニトログリセリン療法を必要とする各個人にニトログリセリンを投与するために示され、ゆえに多様な適応、例えば狭心症、うっ血性心不全などの軽減および治療のために設計された方法およびシステムを包含することに注目すべきである。

本発明のさらなる他の局面では、皮膚添付剤の形で、

上記のような比較的高い流量でニトログリセリンを経皮的に投与するための治療システムを提供する。皮膚貼付剤は薬物に対して実質的に不浸透性の上部基材層、および、それらの1つが装置の基底表面を形成し、使用に際して皮膚に粘着するよう設計された、少なくとも1つの薬物／増強剤貯蔵部を含む積層複合物である。この貯蔵部は薬物およびここに記載した浸透増強剤の両方を含む。

本発明のさらなる他の局面では、さらに薬物貯蔵部の基底表面に積層された、剥離可能な保護剥離ライナーを含む積層複合物を提供する。剥離ライナーは使用前に露出する貯蔵部表面を保護するように設計された使い捨ての部材である。剥離ライナーは、除去を容易にするために、好ましくは第1の剥離可能なシートが部分的に第2の剥離可能なシートと重なり合い、貼付剤の基底表面から延びるつまみのための立ち上がりを与えるような二部構造物である。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の積層マトリックス型経皮システムの断面の略図である。

図2は、本発明の積層液体貯蔵部型経皮システムの断面の略図である。

発明の詳細な説明

本発明の組成物、システムおよび方法を詳細に記載する前に、本発明が特定の薬物、ソルビタンエステル、脂肪族アルコール、またはここに記載する積層物質に限定されず、無論変更し得ることを理解するべきである。ここで使用する用語が特定の実施態様を記載する目的でのみ用いたものであり、限定を意図するものではないことをまた、理解すべきである。

本明細および添付したクレームにおいて使用される、単数形「a」、「an」および「the」が、内容から明瞭に単数を示される場合の他は複数としての意味を含むことに注意するべきである。従って、例えば「薬物(a drug)」を含む積層構造物に関しては2つまたはそれ以上の薬物の混合物を含み、「粘着剤(an adhesive)」に関しては1つまたはそれ以上のそのような粘着剤を含み、「ソルビタンエステル(a sorbitan ester)」に関しては2つまたはそれ以上のソルビタンエステルの混合物に関するものを含む。

本発明を記載およびクレームする場合に、以下の用語をその後に提示する定義と共に用いる。

ここで用いる「透過増強(penetration enhancement)または浸透増強(permeation enhancement)」は薬理活性薬剤に対する皮膚の浸透性の増加に、すなわち、薬剤が皮膚内へおよび皮膚を通して浸透する速度を増加することに関する。「浸透増強剤(permeation enhancer)」はそのような浸透増強を達成する物質であり、ここで用いるある増強剤の「透過増強量(penetration enhancing amount)」は選択された薬剤の皮膚透過を所望

11

の程度に増強するために有効な量を意味する。

出願人は、「経皮的 (transdermal)」薬物送達を、その慣用的な意味で用いて、すなわち皮膚を通した血流内への移動による薬物の送達を示す。出願人は、「経粘膜的 (transmucosal)」薬物送達により、粘膜組織を通した血流内への移動による薬物の送達を意図する。「局所的 (topical)」薬物送達は、例えば種々の皮膚疾患の治療におけるような、局所用薬物の局所投与を意味するために用いる。ここではこれらの用語は時に互換的に用いられ、すなわち「経皮的」薬物送達に関連して記載された発明の局面は、他に特定されないかぎり、経粘膜的または局所的に送達にも適用し得る。従って、本発明の組成物、システム、および方法は、他に明快に示されないかぎり、これら 3 つの薬物送達様式のいずれの 1 つにも同等に適用し得ると推定されるべきである。

ここで用いる「薬物 (drug)」または「薬理活性薬剤 (pharmacologically active agent)」の用語は、生物体 (ヒトまたは動物) に投与されて局所および/または全身性の作用により所望の薬理学的および/または生理学的効果を誘導する物質の化合物または組成物を意味することを意図する。一般には、これらの用語は、すべての主要な、医学的治療的/予防的範囲の、治療的または予防的薬剤を含む。本発明に関連する有用な薬物の例は以下のものを含む：抗生物質および抗ウイルス剤などの抗感染剤；鎮痛剤および鎮痛配合剤；食欲抑制剤；駆虫剤；抗関節炎剤；抗喘息剤；抗コリン薬剤；鎮痙剤 (anticonvulsants)；抗鬱剤；抗糖尿病剤；止瀉剤；抗ヒスタミン剤；抗炎症剤、抗片頭痛製剤；抗運動疾患薬；制吐剤；抗腫瘍剤；抗パーキンソン病薬；止痒剤；抗精神病剤；解熱剤；鎮痙剤；(antispasmodics)；抗コリン剤；交感神経作用剤；キサンチン誘導体；カルシウムチャンネル遮断剤およびピンドロールおよび抗不整脈剤などのベータ遮断剤を含む心血管製剤；抗高血圧剤；利尿剤；冠、末梢、脳全般を含む血管拡張剤；中枢神経系刺激剤；うっ血除去薬を含む咳および感冒製剤；ステロイド；催眠薬；免疫抑制剤；筋弛緩剤；副交感神経遮断剤；精神刺激薬；鎮静剤；および精神安定剤。前記の定義の目的で、ここで用いる「薬物」は局所的に投与された抗菌薬剤 (antibacterial agents)、抗真菌剤、抗菌剤 (antimicrobials)、皮膚成長増強剤、抗乾癬剤、抗がん剤などを含む局所用薬剤をもまた、含む。

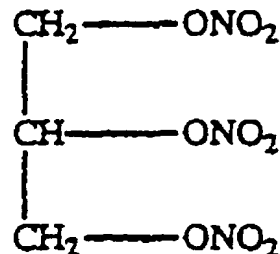
ここで用いる「担体」または「賦形剤」は、本願に開示およびクレームされる組成物と共に投与するために好適な、および当該分野で知られる、例えば、任意の、液、ゲル、溶媒、希釈液、可溶化剤などの担体または賦形剤を含む、薬理活性を有さない担体物質に関する。ここで好適な担体または賦形剤は、「薬学的に許容され」、これは無毒性で、薬物送達を妨げず、そして他のいかなる理由においても生物学的またはその他の望まし

12

くないものではない。ここで用いる特に好適な担体および賦形剤の例は、鉱油、シリコン、無機ゲル、水性乳剤、液状糖類、ワックス類、石油ゼリーおよび種々の他の油類およびポリマー性物質を含む。

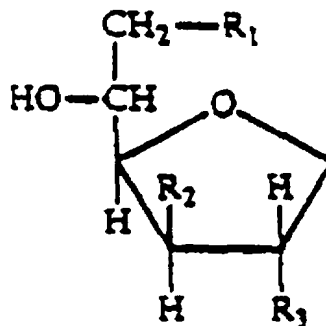
「治療上有効な」量の薬物または薬理活性薬剤は、無毒性であるが所望の治療効果をもたらすには十分な薬物または薬剤の量を意味する。

「ニトログリセリン」は 1, 2, 3-プロパントリオールトリニトレート、すなわち以下の構造式を有する化合物を意味する：



20

従って、1 つの実施態様では、本発明は皮膚を通した薬理活性薬剤の透過速度を増強する方法であり、ここで本法は無傷の皮膚の予め決められた領域を通した、および予め決められた期間の、薬剤の併用投与、選択された薬剤および本質的にソルビタンエステルまたは C₁-C₄ 脂肪族アルコールと組み合わせたソルビタンエステルからなる浸透増強剤を含む方法である。本発明に関連して有用なソルビタンエステルは以下の構造を有する：



30

40

50

ここで置換基 R₁ は -O (CO) R' 構造を有し、ここで R' は 7 から 21 の炭素原子、好ましくは 11 から 21 の炭素原子を含む、そして 1 から 3 のヒドロキシル基で置換され得る飽和、モノ不飽和、ジ不飽和およびトリ不飽和脂肪族炭化水素置換基からなる群から選択される。置換基 R₂ および R₃ は同じであり得るかまたは異なり得、そしてヒドロキシルおよび上記の -O (CO) R' からなる群から選択される。R₁、R₂ および R₃ は、例えば、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、パルミトイル、オレイル、リノレイル、リノレニルまたはリノレイルエステルなどであり得る。典型的なソルビタンエステルは、長鎖ソルビタンモノエステルであり、ここで R₁ は上記で定義されたものであり、R' は 11 から 21 の炭素原子を含む炭化水素であり、R₂ および R₃ は共にヒドロ

キシルである。このクラスのソルビタンモノエステルの類の中で特に好ましい化合物はソルビタンモノオレートおよびソルビタンモノラウレートである。

ソルビタンエステルの他に、本発明の浸透増強組成物はまた、脂肪族アルコール成分を含み得る。好ましい脂肪族アルコールは、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、t-ブタノール、およびそれらの混合物のようなC₁-C₄アルコールである。しかしながら、オレイルアルコールのような長鎖アルコール（典型的にはC₈-C₂₂）もまた、ここで用いられ得る（例えば、実施例8および9を参照）。

本組成物の送達方法は変更し得るが、皮膚または他の組織の所定の無傷の表面に、薬物の所望の血中濃度を提供するのに十分な期間で薬物および増強剤を適用することを必然的に含む。本法は好ましくは、薬物および増強剤を同時に、単一の組成物、すなわち軟膏、ゲル、クリームなどとして投与することを含み、または、例えば米国特許第4,849,224号、第4,983,395号、第4,568,343号、第3,797,494号または第3,742,951号に教示される薬物送達装置の使用を含み得る。

投与される薬物および上記記載の浸透増強剤が軟膏、ゲル、クリームなどの剤形であるとき、その組成物中に含まれる薬物の量は、所望の送達速度、所望の用量、治療されるべき疾患、薬物の性質および活性、所望の効果、起こり得る副作用、選択された薬物が意図された標的に到達する能力および速度、および患者および医師の特定の知見の中の他の要因を含む、要因の多様性に依存する。増強剤の量は、典型的には全組成に対して0.1wt.%から40wt.%の、より好ましくはおよそ2.5wt.%から15wt.%の範囲にある。本組成物は、薬物および増強剤の他に、1つまたはそれ以上の選択された担体または賦形剤、および/または経皮用の軟膏および水薬に一般に用いられる種々の薬剤および成分を含み得る。例えば、芳香剤、乳化剤、防腐剤、酸化防止剤、ゲル化剤、香料、濃化剤、安定剤、界面活性剤、皮膚軟化剤、着色剤などが、それらが該薬物および増強剤に薬学的に許容し得、親和性である限りは存在し得る。

薬物の投与のための経皮的送達システムは上記の薬物/増強剤と共に構成され得る。ここで用いる好ましい経皮的送達システムは、1つまたはそれ以上の薬物/浸透増強剤貯蔵部、基材層および、任意に、経皮的薬物送達における当業者が容易に認める1つまたはそれ以上の付加層（例えば、付加的な薬物および/または増強剤貯蔵部）を含む積層複合物である。図1は、皮膚に適用するとき、上記に概略したようにして、選択された薬理活性薬剤を投与する、一般に10で示される典型的なシステムを表わす。システム10はその最上層12が基材層で、その面がその複合物の最上表面を形成する、積層複合物である。薬物、上記の増強剤、および任意の担体または賦形剤を有する薬物貯蔵部は、14で示され、基材層の直下に

接する。使用前には、積層物はまた、剥離可能な保護剥離ライナーを含む。好ましい実施態様では、1990年12月10日出願の、「増強された経皮流量においてニトログリセリンを経皮的に投与するための方法およびシステム

(Method and Systems for Administering Nitroglycerin Transdermally at Enhanced Transdermal Fluxes)」と題する、継続中の同一出願人の出願番号07/625,906に記載されたように、剥離ライナーは2つのシート16aおよび16bで形成され、第1のシート16aが部分的に第2のシート16bと重なり合う形である。付加構造層および/または付加薬物/増強剤貯蔵部もまた、存在し得る。

薬物貯蔵部は好ましくは長期の皮膚接触に好適な感圧粘着剤である接着粘着剤を含む。それはまた、用いられる薬物および増強剤、および薬物/増強剤組成物に組み込まれたいずれの担体または賦形剤に対しても生理的および化学的に親和性でなければならない。さらに、貯蔵部層として用いるように選択された粘着剤は、該薬物および増強剤が少なくとも多少はその粘着剤に可溶性でなければならない。薬物貯蔵部は一般に厚さが約2から4ミルの範囲にある。薬物貯蔵部として好適な粘着剤は、ポリシロキサン、ポリアクリレート、ポリウレタン、ポリイソブチレンのような粘着ゴムなどを含む。本願の薬物貯蔵部として用いるための特に好ましい接触粘着剤は、架橋アクリレート（例えば、National Starch & Chemical社、New York, NYから入手し得るDurotak®粘着剤、またはMonsanto社、St. Louis, MOから入手し得るGelva®粘着剤）である。

薬物貯蔵部に接着されて、使用に際しては装置の上部層となる基材層は、ここに示すように、装置の主要な構造部分として機能する。基材層は好ましくは薬物/増強剤組成物に対して本質的に不浸透性である可撓性エラストマー性物質のシートまたはフィルムからなる。この層は典型的には、厚さがおよそ1.0から約4.0ミルであり、好ましくは装置を皮膚の輪郭に従わせ、皮膚のどの領域においても、例えば関節または他の湾曲部分においても快適に装着され得る物質からなる。この方法では、通常の機械的ひずみに応じて、皮膚および本装置の可撓性または弾性のために装置が皮膚からはがれることはごくまれかまたはほとんどありそうでない。ここで基材層として有用なポリマーの例は、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル類、ポリウレタン類、ポリエチレン酢酸ビニル、ポリビニリデンクロリド、PEBAXのようなブロックコポリマーなどである。基材層は、また、1つまたはそれ以上の前記ポリマーの積層物を含み得る。

剥離ライナーは適用前に装置を保護するだけの使い捨ての部材である。典型的には、剥離ライナーは薬物、賦形剤、および粘着剤に対して不浸透性の物質から形成され、薬物貯蔵部材として作用する接触粘着剤から容易に剥離される。ここでの使用に好ましい剥離ライナーは一

15

般に感圧粘着剤との併用に好適な剥離ライナーである。シラン化ポリエステルフィルムが現在好まれる。

好ましい実施態様では、上記のように、2部の剥離ライナーを用いる。ここで、第1の剥離可能な保護シート（図1に16aで示す）は部分的に第2の剥離可能な保護シート膜16bと重なり合い、重なり合う部分が積層物の基底表面から延びるつまみのための立ち上がりを与え、貯蔵部から剥離可能なシートを容易に取り除くことを可能にする。

本発明の好ましい積層複合物は図1に示すように、基材層、薬物貯蔵部、および2片の剥離ライナーを有する；薬物貯蔵部は、その中に薬物量を有する、上記の薬物／増強剤組成物を含有し、そして薬物貯蔵部の残りの部分には粘着剤および任意の担体、賦形剤などを含む。これらの積層複合物を使用するには、患者の皮膚に直接適用し、皮膚に薬物／増強剤組成物を放出し、薬物を循環内に浸透させる。薬物貯蔵部として与えられる粘着層は、皮膚と強固に接触する。

一般には、そのような装置は当該分野の標準的な方法、例えば、薬物／増強剤組成物の全成分を薬物貯蔵部となる粘着剤と混合し、基材層または剥離ライナーのいずれかである基剤上で成形する、溶媒-蒸発フィルム成形法で製造される。他の層は次にこの初期構造物で積層される。

他の実施態様では、米国特許第4,849,224号に記載されたような液体貯蔵部中の薬物を含む積層複合物を用い得る。該特許に記載されたように、図2で、一般に18で示される、そのような装置は、薬物-増強剤処方の貯蔵部22として作用する反転したカップ型凹部を有する、ヒートシールし得る基材、フィルム20を含む最上層を含む。基材フィルムの外側の先端の下部は貯蔵部の周囲の感圧粘着剤の環状層24を持つ。貯蔵部の下側、粘着剤の周辺環のちょうど内側に、薬物-増強剤調合物を浸透し得る膜層26がある。膜26および基材フィルム20の部分の下側に、剥離および密閉可能な内部ライナー28がある。剥離-密閉可能な剥離ライナー30は集成品の下側全体を覆い、装置の基底表面を形成する。装置18は膜と基材フィルムとの間のヒートシール32および基材フィルムと内部ライナー28との間の剥離可能な（一時的な）ヒートシール34を有する。本組成物に関連して用い得る他の液体貯蔵部-型装置は、ここに参考として援用する米国特許第4,983,395号に記載されている。

本法およびシステムから得られる好ましい一日用量は、同様に、投与される薬物によって変化する。目標とする一日用量は、治療を受ける各個人、表明された指示、各個人が薬物にあたる期間の長さなどに依存する。

特にニトログリセリンの投与に、ここで注目すると、薬物および選択された単数または複数の増強剤は、各個人に同時に、単一の組成物として投与されることが好ましい。他の薬物と同様に、好ましい投与法は、しかしな

16

がら以下に概略する種々の成分の好ましい量を有する経皮用貼付剤を介する方法である。

好ましい実施態様では、ニトログリセリンおよび選択された単数または複数の増強剤は、浸透増強剤がない場合に達成されるものと比較して流量を少なくとも約50%増加するように投与される。従って、典型的にはおよそ、少なくとも約 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、好ましくは少なくとも約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、最も好ましくは少なくとも約 $30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ の流量が達成される。経皮的薬物送達の当業者によって、前記の数値が近似的であることが認められる。なぜなら経皮流量は、経皮的薬物送達のために選択された特定の皮膚部位と同様に治療を受ける各個人によって変化するからである。

ニトログリセリン投与の期間はまた、およそ12から36時間、最適には約12から24時間であり、その期間を通して薬物送達を実質的に継続的であることが好ましい。

本法およびシステムから得られる好ましい一日用量は典型的にはニトログリセリンでは2.5から50mgの範囲、より典型的には2.5から20mgの範囲にある。目標とする一日用量は、しかしながら、投与される特定の薬物、治療を受ける各個人、表明された指示、各個人が薬物にあたる期間の長さなどに依存する。一般には、上記のように、本法およびシステムは既知の経皮的ニトログリセリンシステムの大部分によって可能になるものよりも多少高めの経皮流量におけるニトログリセリンの経皮投与を可能にし、典型的な場合より高い一日用量を要求する疾患（例えば、うっ血性心不全）の治療に、またはこの薬物に対する何らかの耐性を生じた患者の治療に有用であり得る。本発明は、また、便利な大きさの小さな貼付剤の使用を可能にする。

本発明の浸透増強剤を伴うニトログリセリンの経皮的送達は、薬物投与に対して約 1.0cm^2 から約 100cm^2 の範囲の皮膚の領域の使用を可能にする。より高い経皮流量においては、前記範囲のより小さい領域、すなわち約 25cm^2 より小さいかまたはより好ましくは約 10cm^2 より小さい領域を目標とし得る。

実施例

以下の実施例は、当業者に対して本発明の組成物およびシステムをどのようにして処方するかを完全な開示および説明とともに提供するために提示されたものであり、発明者らが彼らの発明と考えるものの範囲を限定することを意図されたものではない。使用した数値（例えば、量、温度など）に関しては正確さを確実にする努力がなされたが、何らかの実験誤差および偏差は許容されるべきである。他に指示しなければ、部は重量部であり、温度はセ氏の数であり、圧力は大気圧の付近である。

エストラジオール、酢酸ノルエチンドロン、プロゲステロンおよびピンドロールは、Sigma Chemical社、St. Louis, MOから入手した。ポリアクリレート粘着剤溶液

17

は、National Starch & Chemical社、New Jersey (Durotak® 80-1194、80-1054、80-1070) およびMonsanto社、St. Louis, MO (Gelva® 737) から入手した。ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレートおよびソルビタントリオレエートはすべてICI Americasから入手した。エタノール (USP 95%) はFisher Scientificから入手した。

粘着積層物は、選択されたポリアクリレート溶液を薬物および/または増強剤と混合し、次に溶媒を蒸発させて調製した。濃縮した溶液はポリエステル剥離ライナー (Release Technologies, 2-EST-A-S242M) のシラン化表面上に、10ミル間隙のガードナーナイフを用いて成形した。成形された粘着剤は次に、80°Cで15分間、対流式乾燥炉で乾燥し、最終的に厚さ0.050インチの粘着コーティングを生成した。厚さ0.0075インチの低密度ポリエチレンフィルム (Schoeller Technical Paper社、New York) を次に、乾燥した粘着剤表面上に積層して、3一層経皮的マトリックスシステム構造を生成した。

試験した特定の薬物のin vitro皮膚流量は、MerrilおよびCooper (J. Controlled Release (1984) 1:161) によって記載されたように、ヒト死体皮膚を通して、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) アッセイを用いて評価した。これらの研究において、上記の経皮的マトリックス構造の予め切り取られた部分から剥離ライナーが取り除かれた。次に粘着マトリックスを熱分離されたヒト表皮の角質層に配置し、そして皮膚をただちに、粘着性経皮システムとともに、拡散セル上に置いた。安定状態の薬物流量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) を、皮膚を通した薬物浸透の累積量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) を時間 (hr) の関数として直線回帰分析により測定した。

実施例 1

アクリル系粘着剤からのエストラジオール流量に対してのソルビタンエステル濃度の増加の効果を評価するために前記の方法を用いた。使用したソルビタンエステルはソルビタンモノラウレート (「SML」) であり；使用したアクリル系粘着剤はDurotak® 80-1194 (「1194」) であった。

結果を表 I に提示する。ここに見られるように、得られた流量はソルビタンモノラウレートの量の増加により増加することがわかった。

表 I アクリル系粘着剤からのエストラジオール流量に対してのソルビタンモノラウレート濃度の増加の効果		
増強剤システム	エストラジオール濃度 (mg/ml)	流量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)
無	2wt. %	0.26±0.05
5wt. % SML	2wt. %	0.34±0.09
10wt. % SML	2wt. %	0.43±0.08

実施例 2

18

実施例 1 の操作に従って、3つの異なるアクリル系粘着剤マトリックス、Durotak® 80-1194 (「1194」)、Durotak® 80-1054 (「1054」)、およびDurotak® 80-1070 (「1070」)、からのエストラジオール流量に対してのソルビタンモノオレエート (「SMO」) およびソルビタンモノラウレートの効果を評価した。試験したすべてのシステムは4wt. %のエストラジオールを含有した。以下の表に提示した結果から導かれ得るように、3つのアクリル系粘着剤マトリックスのすべてにおいて2つのソルビタンエステルが著しく流量を増加することがわかった。

表 II
3つの異なるアクリル系粘着剤マトリックスからのエストラジオール流量に対してのソルビタンエステルの効果

組成	流量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)
1194	0.38±0.36
1194/15% SMO	1.69±0.58
1194/15% SML	0.96±0.47
1054	0.55±0.12
1054/15% SMO	0.95±0.40
1054/15% SML	1.07±0.07
1070	0.41±0.07
1070/15% SMO	0.68±0.13
1070/15% SML	0.99±0.31

実施例 3

上記の操作に従って、エストラジオールを含有する他のアクリル系粘着剤マトリックス (ソルビタンエステルを含む、および含まないものの両方) を調製し、エストラジオール流量に対しての薬物負荷の効果を評価した。使用したアクリル系粘着剤はDurotak® 80-1070 (「1070」) であり、使用したソルビタンエステルはソルビタンモノオレエートであった。結果を表 III に提示する。ソルビタンモノオレエートは試験したシステムの両方においてエストラジオール流量を増加することがわかった。

表 III
ソルビタンモノオレエートを含む、および含まないアクリル系粘着剤マトリックスからのエストラジオール流量に対しての薬物負荷の効果

組成	皮膚 1 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	皮膚 2 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)
1wt. %エストラジオール, 増強剤無し	0.22±0.08	0.34±0.03
2wt. %エストラジオール, 増強剤無し	0.56±0.08	0.72±0.09
1wt. %エストラジオール, 5wt. %SMO	0.43±0.18	0.55±0.07

50

組成	19	
	皮膚 1 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	皮膚 2 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)
2wt. %エストラジオール, 5wt. %SMO	1.00 \pm 0.16	0.98 \pm 0.08

実施例 4

上記の操作に従って、エストラジオールを含有する他のアクリル系粘着剤マトリックス (Durotak® 80-1194) を調製した。1つのシステムはソルビタントリオレート (「STO」) を増強剤として調製し、第2のシステムはソルビタントリオレートをを用いずに調製した。ソルビタントリオレートシステムから得られた流量は対照システムから得られたものよりも約52%高かった。結果を表IVに提示する。

表 IV	
アクリル系粘着剤マトリックスからのエストラジオール流量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) に対してのソルビタントリオレートの効果	
組成	流量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)
4wt. %エストラジオール, 増強剤無し	0.78 \pm 0.13
4wt. %エストラジオール, 10wt. %STO	1.19 \pm 0.13

実施例 5

上記の操作に従って、10wt. %の酢酸ノルエチンドロンを含有するアクリル系粘着剤マトリックス (Durotak® 80-1194および80-1054) を調製した。15wt. %のソルビタンエステルを含むおよび含まないシステムを調製し; 表Vに示すように、ソルビタンモノオレエートおよびソルビタンモノラウレートの両方を試験した。表に要約された結果から結論し得るように、ソルビタンモノオレエートおよびソルビタンモノラウレートの両方が両方の粘着剤システムにおける酢酸ノルエチンドロン流量を著しく増加させた。

表 V		
アクリル系粘着剤マトリックスからの酢酸ノルエチンドロン流量に対してのソルビタンエステルの効果		
組成	皮膚 1 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	皮膚 2 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)
1194/増強剤無し	0.21 \pm 0.02	0.24 \pm 0.02
1194/15%SMO	0.38 \pm 0.20	0.31 \pm 0.01
1194/15%SML	0.43 \pm 0.09	0.60 \pm 0.03
1054/増強剤無し	—	0.27 \pm 0.06
1054/15%SMO	—	0.40 \pm 0.11
1054/15%SML	—	0.54 \pm 0.06

実施例 6

上記の操作に従って、5wt. %のビンドロールを含有する Gelva® 737 (「737」) を用いるアクリル系粘着剤マトリックスを調製した。15wt. %ソルビタンモノオレエ

20

ート、15wt. %ソルビタンモノラウレート、および15wt. %ソルビタントリオレートをを含むシステムを調製し、ソルビタンエステルを全く含まないシステムと比較した。やはり、ソルビタンエステルを含めて処方した全てのシステムについて、薬物の流量が対照と比較として著しく高いことがわかった。結果を表VIに提示する。

表 VI	
アクリル系粘着剤マトリックスからのビンドロール流量に対してのソルビタンエステルの効果	
組成	流量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)
737/増強剤無し	0.23 \pm 0.05
737/15%SMO	0.55
737/15%SML	0.75 \pm 0.26
737/15%STO	0.55 \pm 0.19

実施例 7

プロゲステロンのエタノール型溶液からの薬物流量を、以下のようにして評価した。

エタノール/水/グリセリン/ソルビタンエステル軟膏を表VIIに要約したようにして調製し、そこからの薬物流量を評価した。

表 VII					
ソルビタンエステルを含むエタノール型溶液からのプロゲステロン流量					
エタノール	H ₂ O	グリセリン	SMO	SML	流量 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$
--	88	10	2	--	0.61 \pm 0.03
--	88	10	--	2	1.21 \pm 0.19
60	30	10	--	--	6.29 \pm 0.77
60	28	10	2	--	13.04 \pm 1.52
60	28	10	--	2	10.33 \pm 4.02

表7に要約したデータは、エタノールをソルビタンモノラウレートまたはソルビタンモノオレエートと組み合わせたときにプロゲステロンに対して相乗作用的に増強することを明らかに示す。

実施例 8

ニトログリセリンのエタノール液 (10vol. %) をICI Americas社、Delawareから入手し; ポリアクリレート粘着剤溶液 (Durotak® 80-1194) をNational Starch & Chemical社、New Jerseyから入手した。オレイルアルコール (HD Eutanol, ultra pureグレード) をHenkel社、La Grange, Illinoisから入手した。ポリアクリレート粘着剤溶液、ニトログリセリン溶液、およびオレイルアルコールを、溶媒を蒸発させたときに37.5wt. %ニトログリセリン、5wt. %オレイルアルコール、57.5wt. %ポリアクリレート粘着剤を含有する最終溶液を提供するために必要な割合で混合した。この溶液を、ロータリーエバポレーターで蒸発し、粘度を増加させてフィルムとして成形することを容易にした。濃縮した溶液はポリエス

21

ル剥離ライナー (Release Technologies, 2-EST-A-S 242M) のシラン化表面上に、10ミル間隙のガードナーナイフを用いて成形した。成形された粘着剤は次に、80°Cで15分間、対流式乾燥炉で乾燥し、最終的に厚さ0.0025インチの粘着コーティングを生成した。厚さ0.0025インチの低密度ポリエチレンフィルム (Schoeller Technica I Paper社、New York) を次に、乾燥した粘着剤表面上に積層して、3層経皮的マトリックスシステム構造を生じた。上記に概略したと同様の操作に従って、35wt. %ニトログリセリンおよび65wt. %ポリアクリレート粘着剤の最終組成を有する他の経皮的マトリックスシステムを調製した。このマトリックスは、増強剤を全く含まなかった。

対照として、増強されないニトログリセリン貼付剤 (NitroDur II, Key Pharmaceuticals) および増強されたニトログリセリン貼付剤 (Minitran[®]、Riker Pharmaceuticals) からのニトログリセリン流量を平行して評価した。

表 VII ニトログリセリンのHPLCアッセイ法	
流動相	: 50%(vol.)アセトニトリル 50%(vol.)水
流量	: 1.3ml/分
カラム	: Partisphere C ₁₈ (Whatman)
注入量	: 20 μ l
波長	: 210nm
保持時間	: 3.0分
運転時間	: 5.0分

表IXは、対照および上記記載の方法に従って調製した経皮的マトリックス貼付剤から得られた2つの異なる試験における皮膚流量を提示する。オレイルアルコールマトリックスから得られた流量は、未増強のNitroDur II 対照貼付剤および上記のようにして調製した未増強のニトログリセリン貼付剤から得られたものよりも高い。さらに、オレイルアルコールマトリックスは増強した対照貼付剤、Minitranよりも著しく高いニトログリセリン皮膚流量をもたらした。

表 IX ニトログリセリン皮膚流量 (μ g/cm ² /hr) ^a		
組成	皮膚 ₁	皮膚 ₂
NitroDur II	20.58 \pm 2.60	29.92 \pm 4.02
Minitran	26.63 \pm 5.92	36.69 \pm 2.91
65/35 ^b	24.21 \pm 2.84	30.68 \pm 2.80
57.5/37.5/5 ^c	38.56 \pm 0.96	45.63 \pm 4.33

a N=4、平均値 \pm 標準偏差

b 粘着剤/ニトログリセリンの重量パーセント (増強剤なし)

c 粘着剤/ニトログリセリン/オレイルアル

22

コールの重量パーセント

実施例9

ニトログリセリンは、22.1wt. %ニトログリセリン、35.8wt. %の固形アクリル系粘着剤、42.1wt. %の全溶媒を含有する最終溶液を提供するように予めAtlas Powder社によって、National Starch社Durotak[®] 80-1194ポリアクリレート粘着剤中に混合された。その次にオレイルアルコール (Henkel) またはソルビタンモノオレエート (「Arlacel[®] 80」; ICI Americas) を種々の濃度のニトログリセリン/粘着剤の中に溶解して、乾燥により0から7.5wt. %の増強剤の範囲の最終マトリックス組成物を提供した。これらの溶液はシラン化した剥離ライナー上に成形し、次に80°Cで15分間乾燥し、最終的に上記実施例に記載したようにしてポリエチレン基材フィルム上に積層した。経皮的ニトログリセリン送達は、Minitran貼付剤 (Riker Labs) を対照として用いて実施例8に記載したような増強剤負荷の関数として評価した。結果を表IIIに示す。

20

表 III
ニトログリセリン皮膚流量
(μ g/cm²/hr)^a

組成	オレイルアルコール	Arlacel 80
60.0/37.5/2.5 ^b	39.61 \pm 1.94	39.18 \pm 4.28
58.75/36.25/5.0 ^b	41.27 \pm 4.65	42.63 \pm 7.55
57.25/35.25/7.5 ^b	47.02 \pm 2.63	36.04 \pm 8.13
比較Minitran	31.52 \pm 1.79	31.52 \pm 1.79

a N=4

b 粘着剤/ニトログリセリン/増強剤の重量パーセント比

30

一般に、ニトログリセリン流量は、増強剤 (オレイルアルコールまたはArlacel 80のいずれも) 含有量の増加にともなって増加することがわかった。さらに、試験したマトリックスに負荷したすべての増強剤によって、Minitran対照よりも高いニトログリセリン皮膚流量が観察された。

実施例10

実施例9の操作をソルビタンモノオレエート (例えば、ICI Americasから入手されるArlacel[®] 20) の代わりにソルビタンモノラウレートを用いて繰り返す。未増強のニトログリセリンシステムと比較して増強された経皮的流量が得られる。

40

実施例11

実施例9の操作をソルビタンモノオレエート (例えば、ICI Americasから入手されるArlacel[®] 40) の代わりにソルビタンモノパルミテートを用いて繰り返す。未増強のニトログリセリンシステムにより得られたものと比較して増強された経皮的流量が得られる。

実施例12

50 実施例9の操作をソルビタンモノオレエート (例え

23

ば、ICI Americasから入手されるArlacel® 85) の代わりにソルビタンモノトリオレートをを用いて繰り返す。前実施例と同様に、未増強のニトログリセリン貼付剤により得られたものと比較して、得られた経皮的流量はより高い。

実施例13

5wt. %の増強剤（オレイルアルコールまたはArlacel® 80）を含有するアクリル系マトリックスからのニトログリセリンの増強された経皮送達を、提供者の異なる、3つの皮膚を用いて評価した。増強したニトログリセリンシステムを実施例9に記載したようにして調整し、ニトログリセリン皮膚流量はNitroDur IIおよびMinitranを対照として用いて実施例8に記載したようにして測定した。in vitro皮膚流量の結果を表Xに示す。

表 X
ニトログリセリン皮膚流量
($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)

組成	皮膚 1	皮膚 2	皮膚 3
NitroDur II	—	26.06± 5.65	16.34± 4.64
Minitran	39.97± 3.69	44.14± 5.95	20.17± 1.61
5%オレイルアルコール ^a	55.99± 4.80	50.57± 6.53	30.63± 5.04
5%Arlacel 80 ^a	57.45± 3.81	51.86± 10.72	26.57± 2.78

a 58.7%wtアクリル系粘着剤、36.3%wtニトログリセリン、5.0%wt増強剤

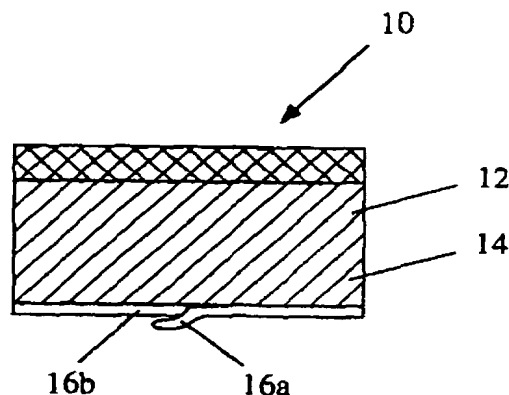
24

オレイルアルコールおよびArlacel 80で増強したマトリックスの両方から得られた流量は、未増強のNitroDur II対照貼付剤から得られたもののほぼ二倍に近かった。さらに、両方の増強したマトリックス処方は、増強した対照貼付剤、Minitranよりも一貫して高いニトログリセリン皮膚流量を提供した。

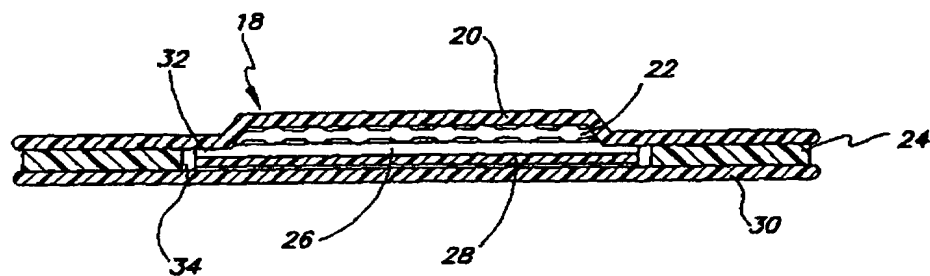
実施例14

開き易い剥離用つまみは、剥離ライナーの2つの部分を約1/8インチ重ね合わせて調製し得る。粘着剤/薬物/増強剤溶液は、第1の剥離ライナー上に成形、乾燥し、上記実施例に記載したようにして基材フィルム上に積層し得る。第1の剥離ライナーを取り除き次に重なり合う剥離ライナーを、その位置の粘着表面上に積層する。最終的な経皮用貼付剤は次に、最終的な貼付剤の中に重なり合う剥離ライナーの部分を含むように打ち抜かれる。あるいは、第1の剥離ライナーは基材フィルムの積層に続く切込みの深さを制御し得る。切込みライナーの部分を次に取り除いて、新しいライナー部分が残された初めの積層から除かれなかった前の切込みライナーの上に重なるようにして、露出した粘着剤の領域上に新しいライナー部分を再積層する。最終的な貼付剤を次に、前記載のようにして打ち抜く。

【第1図】



【第2図】



フロントページの続き

(72) 発明者 ヘイバー, ソニア
 アメリカ合衆国 ユタ 84108 ソルト
 レイク シティ, ウィルトン ウェイ
 1464